超敏 C 反应蛋白、随机血糖与青年卒中患者神经功能缺损、长短期预后的关系

10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0455

贾娇坤 刘艳芳 郭加欢 赵性泉*

作者单位：10070，北京市丰台区，首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心
*通讯作者：赵性泉，主任医师、教授，E-mail: zxq@vip.163.com

【摘要】背景：青年卒中可导致长期残疾，造成沉重社会、家庭负担。研究认为超敏 C 反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)和应激性血糖升高可增加缺血性卒中发生及其预后不良等风险，但截止目前，尚缺乏青年卒中人群的研究证据。**目的：**本研究以青年卒中患者为研究对象，分别探讨 hs-CRP 与神经功能缺损、长短期预后的相关性。**方法：**本研究为一项回顾性研究，纳入 18-45 岁发病 72 小时到院的首次缺血性卒中患者，收集患者人口学信息、血管危险因素、实验室结果等，以出院时 NIHSS 评分及 mRS 评分，和 90 天 mRS 评分为结局评价指标，采用多因素 logistic 回归分别分析 hs-CRP、随机血糖四分位分组与神经功能缺损（NIHSS 评分>4 分）和不良预后（mRS 评分 2-5 分）的关系。**结果：**hs-CRP>1.18mg/L 是出院时神经功能缺损[Q3=2.86(1.56-5.22)，P<0.01; Q4=2.99(1.63-5.50)，P<0.01]、短期预后不良[Q3=2.14(1.25-3.66)，P<0.01; Q4=2.80 (1.62-4.83)，P<0.01]、长期预后不良风险[Q3=3.17(1.67-6.01)，P<0.01; Q4=3.61(1.90-6.86)，P<0.01]的独立危险因素。随机血糖>7.01mmol/L 与短期预后不良[OR 2.05(95%CI 1.11-3.82)，P=0.02]、长期预后不良[OR 2.62(95%CI 1.31-5.24)，P<0.01]相关，而与出院时神经功能缺损[OR 1.84(95%CI 0.95-3.57)，P=0.07]无关，5.56mmol/L <随机血糖≤7.01mmol/L 只与长期预后不良独立相关 [OR 1.94(95%CI 1.07-3.53)，P=0.03]。且在进一步排除肺部感染、泌尿系感染及感染性腹泻人群后仍得到一致结果。**结论：**超敏 C 反应蛋白>1.18mg/L 是青年卒中患者长、短期预后不良及出院时神经功能缺损的独立危险因素。随机血糖>5.56mmol/L 与长期预后不良独立相关，随机血糖>7.01mmol/L 与短期预后不良独立相关，而与出院时神经功能缺损无关。

【关键词】青年卒中；超敏 C 反应蛋白；随机血糖；短期预后；长期预后

Association between high-sensitivity C-reactive protein, random glucose and prognosis in young patients with ischemic stroke

JIA Jiaokun, LIU Yanfang, GUO Jiahuan, ZHAO Xingquan
Department of Neurology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Fengtai District, Beijing, 100070, China
*Corresponding authors: ZHAO Xingquan, Chief physician, Professor, E-mail: zxq@vip.163.com

【Abstract】Background: Stroke in young people can lead to long-term disability and heavy social and family burden. Studies have shown that high-sensitivity C-reactive protein(hs-CRP) and increased random glucose were associated with poor prognosis of stroke, but so far, there is still lack of evidence in young patients with stroke. **Objective:** This study aims to explore the association of hs-CRP, random glucose and neurological impairment, long-term and short-term prognosis in young patients with stroke. **Methods:** This retrospective study included patients with first ischemic stroke, aged 18 to 45 years and arrived in hospital 72 hours after onset. Demographic information, vascular risk factors and laboratory results were collected. NIHSS and mRS score at discharge, and 90-day mRS score were used to evaluate the outcome. Multivariate logistic regression was used to analyze the relationship between hs-CRP, random glucose and neurological deficit (NIHSS score > 4) and poor prognosis (mRS score 2-5). **Results:**hs-CRP>1.18mg/L was associated with neurological deficit at discharge[Q3=2.86(1.56-5.22)，P<0.01; Q4=2.99(1.63-5.50)，P<0.01], poor short-term prognosis [Q3=2.14(1.25-3.66)，P<0.01; Q4=2.80 (1.62-4.83)，P<0.01], and poor long-term prognosis[Q3=3.17(1.67-6.01)，P<0.01; Q4=3.61(1.90-6.86)，P<0.01]. Random glucose > 7.01mmol/L was associated with poor prognosis of short term[OR 2.05(95%CI 1.11-3.82)，P=0.02] and long term[OR 2.62(95%CI 1.31-5.24)，P<0.01], but not with neurological impairment at discharge[OR 1.84(95%CI 0.95-3.57)，P=0.07]. 5.56mmol/L < random glucose ≤ 7.01mmol/L was only independently associated with poor long-term prognosis[OR 1.94(95%CI 1.07-3.53)，P=0.03].And the same results were obtained after further excluding patients with pulmonary infection, urinary tract infection and infectious diarrhea. **Conclusion:** hs-CRP >1.18mg/L is an independent risk factor for poor long- and short-term prognosis and neurological impairment at discharge in young patients with stroke.Random glucose>5.56mmol/L was independently associated with poor long-term prognosis, while random blood glucose>7.01mmol/L was independently associated with poor short-term prognosis, but not with neurological impairment at discharge.

【Key words】Ischemic stroke in young; High-sensitivity C-reactive protein; Random glucose；Short-term prognosis; Long-term prognosis

前言

尽管青年卒中发病率在不同国家之间差异很大，但在过去 10 年中，青年卒中发病率增长了 40%[1,2]。研究发现，约 10-20%缺血性卒中患者为 18-45 周岁的青年人群，其可导致长期残疾，严重影响患者及其家庭的生活质量[1]，并造成沉重的社会经济压力[3,4]。既往研究表明，与性别和年龄匹配的对照组相比，年轻缺血性卒中幸存者的长期死亡率较高[5]。且与其他国家相比，亚洲人群青年卒中的患病率最高，达 38.7%[6]。因此，应进一步探讨亚洲人群青年卒中神经功能缺损及预后的危险因素，为筛选高危患者提供理论依据。

应激性炎症反应在缺血性卒中的发生发展过程中非常重要[7]，C 反应蛋白(C-reactive protein，CRP)是一种急性期反应物，可被炎性细胞因子介导迅速上调，因而，CRP 是炎症的敏感指标，也是动脉粥样硬化标志[8]。已有很多前瞻性研究表明，CRP 水平可预测脑血管事件首次发生[7,9]和复发[10]。且缺血性卒中不同病因亚型患者血清 CRP 水平存在差异，不论在急性期（发病 10 天内）还是 3 个月随访时，CRP 水平与缺血性卒中及大动脉粥样硬化性病因间均具有相关性，同时研究也证实 CRP 水平与缺血性卒中急性期及 3 个月随访不良预后相关[11]。且研究表明，血糖应激升高与机械取栓或静脉溶栓后急性缺血性卒中功能转归不良[12]、梗死后出血转化[13]以及卒中复发[14]等均相关。然而，这些研究多集中于中老年人群（平均年龄 50-70 岁），且青年卒中病因分布与中老年患者存在显著不同。因而，我们通过回顾性研究探讨青年卒中患者 hs-CRP、入院随机血糖与患者神经功能缺损、长短期预后的关系，为青年卒中患者炎症及应激反应对缺血性卒中结局的影响提供理论依据，促进青年卒中高危患者的识别及筛选。

1 对象与方法：

1.1 研究对象

回顾性纳入 2019 年 1 月-2021 年 12 月于首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心连续收治的青年缺血性卒中患者。纳入标准：①年龄 18-45 岁；②首次卒中，发病 72h 内到院；③诊断为脑梗死、短暂性脑缺血发作，标准参考《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》。排除标准：①缺少 hs-CRP、随机血糖结果；②脑出血、静脉性脑梗死等；③脑肿瘤、脑外伤史，严重心、肝、肾等疾病；④其他神经系统病变；⑤发病前 mRS≥2 分。

1.2 临床资料收集

收集患者的人口学信息（年龄、性别、BMI、TOAST 分型）、血管危险因素（高血压、糖尿病、冠心病、房颤、吸烟和饮酒史）、实验室结果（hs-CRP、随机血糖、肾小球滤过率（eGFR）、甘油三酯（TG）、总胆固醇（TC）、高密度脂蛋白胆固醇（HDL）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL）、糖化血红蛋白）。

1.3 hs-CRP、随机血糖检测

两项指标均为患者到我院就诊第一时间采血检测结果，采集血样 5 mL，室温下予以 20 min 的静置，进行离心处理(3000 r/min，20 min)，最后将上层血清液收集，均应用日立 HITACHI 全自动生化检测仪 LABOSPECT 008AS 检测。hs-CRP 采用免疫比浊法，应用奥瑞雅诊断有限公司（Orion Diagnostica Oy）试剂盒；随机血糖采用已糖激酶法，应用积水医疗科技(中国)有限公司试剂盒。

1.4 结局

以出院时 NIHSS 评分作为神经功能缺损评估标准，出院时改良 Rankin 量表（mRS）评分和 90 天 mRS 评分衡量卒中后患者预后评估标准，为结局指标。神经功能缺损是指出院时 NIHSS 评分>4 分；短期预后不良是指出院时 mRS 评分 2-5 分；长期预后不良是指 90 天 mRS 评分 2-5 分。

NIHSS 评分赋值 0-42 分，分数越高表示神经受损越严重。分值>4 分提示存在中重度神经功能缺损。意识水平（7）：1a 意识水平（3）；1b 意识水平提问（2）；1c 意识水平指令（2）；凝视（2）；视野（3）；面瘫（3）；上肢运动（4+4）；下肢运动（4+4）；肢体共济运动（2）；感觉（2）；语言（3）；构音障碍（2）；忽视（2）。mRS 评分赋值 0-6 分；分值 2-5 分提示预后不良，6 分提示死亡：0 分表示完全没有症状；1 分表示尽管有症状，但未见明显残障，能完成所有经常从事的职责和活动；2 分表示轻度残障；不能完成所有以前能从事的活动，但能处理个人事务而不需帮助；3 分表示中度残障；需要一些协助，但行走不需要协助；4 分表示重度残障；离开他人协助不能行走，以及不能照顾自己的身体需要；5 分表示严重残障；卧床不起、大小便失禁、须持续护理和照顾；6 分表示死亡。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以 x±SD 表示，不符合正态分布的计量资料以

四分位数表示，计数资料以率（%）表示，计量资料采用 Kruskal-Wallis 秩和检验，计数资料采用 χ^2 或 Fisher 精确概率法比较。以出院时 NIHSS 评分（>4 分 vs. ≤4 分）、出院时和 90 天 mRS 评分（2-5 分 vs. 0-1 分）为因变量，采用多因素 logistic 回归分别分析 hs-CRP 四分位分组、随机血糖与神经功能缺损和预后不良的关系。模型 1 校正年龄、性别；模型 2 校正年龄、性别、BMI、吸烟、饮酒、高血压、糖尿病、冠心病、房颤、TOAST、甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、肾小球滤过率、糖化血红蛋白、随机血糖/hs-CRP；模型 3 校正年龄、性别、BMI、吸烟、饮酒、高血压、糖尿病、冠心病、房颤、TOAST、甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、肾小球滤过率、糖化血红蛋白、随机血糖/hs-CRP、肺部感染、泌尿系感染、感染性腹泻。并进一步去除肺部感染、泌尿系感染、感染性腹泻人群，并校正年龄、性别、BMI、吸烟、饮酒、高血压、糖尿病、冠心病、房颤、甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、肾小球滤过率、糖化血红蛋白、TOAST、随机血糖/hs-CRP，进行敏感性分析。以双侧 P＜0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

根据入排标准，最终共纳入 630 例，年龄中位数为 37 岁，男性 530 例（84.1%）。根据 hs-CRP 四分位数分为 4 组，即 Q1 为 hs-CRP≤0.49mg/L，Q2 为 0.49mg/L<hs-CRP≤1.18mg/L，Q3 为 1.18mg/L<hs-CRP≤3.68mg/L，Q4 为 hs-CRP>3.68mg/L；随机血糖根据四分位分组，Q1 为随机血糖≤4.70mmol/L，Q2 为 4.70 mmol/L<随机血糖≤5.56mmol/L，Q3 为 5.56mmol/L<随机血糖≤7.01mmol/L，Q4 为随机血糖>7.01mmol/L。

2.1 基线信息比较

以 hs-CRP 四分位数为分组标准，发现随着 hs-CRP 升高，高血压、糖尿病患病率和目前仍吸烟比例更高；hs-CRP 水平越高，病因为大动脉粥样硬化性可能性越高，且发生肺部感染、泌尿系感染的风险越高。同时，hs-CRP 升高患者出院时神经功能缺损、短期预后及长期预后不良发生率更高，当 hs-CRP>3.68mg/L 时，神经功能缺损及预后不良的发生率达 35-51%（P<0.05）。但四组间年龄、性别、BMI、冠心病、心房颤动、中重度饮酒、甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、肾小球滤过率、糖化血红蛋白、感染性腹泻等无明显统计学差异（表 1）。

2.2 hs-CRP 与出院时神经功能缺损（NIHSS 评分>4）、短期预后不良（出院时 mRS 2-5）、长期预后不良（90 天 mRS 2-5）相关性分析

校正年龄、性别（模型 1）后，logistic 回归分析结果发现与 hs-CRP≤0.49mg/L 相比，0.49mg/L<hs-CRP≤1.18mg/L 并不增加患者出院时神经功能缺损及长短期预后不良发生风险（P>0.05），而 hs-CRP>1.18mg/L 则使出院时神经功能缺损及短期预后不良、长期预后不良风险显著升高 2.12-3.84 倍，尤其是 hs-CRP >3.68mg/L 使出院时神经功能缺损 [OR 3.07 (95%CI 1.76-5.34)，P<0.01]、短期预后不良[OR 3.41 (95%CI 2.09-5.57)，P<0.01]、长期预后不良[OR 3.84 (95%CI 2.14-6.88)，P<0.01]发生风险升高。校正校正年龄、性别、BMI、吸烟、饮酒、高血压、糖尿病、冠心病、房颤、TOAST、甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、肾小球滤过率、糖化血红蛋白、随机血糖（模型 2）后，仍得到相似结果，hs-CRP>1.18mg/L 则使出院时神经功能缺损[Q3=2.88(1.58-5.25)，P<0.01; Q4=3.32(1.83-6.05)，P<0.01]及短期预后不良[Q3=2.14(1.26-3.64)，P<0.01; Q4=3.13(1.83-5.34)，P<0.01]、长期预后不良[Q3=3.07(1.63-5.79)，P<0.01; Q4=4.01(2.14-7.52)，P<0.01]风险显著升高。再此基础上增加校正肺部感染、泌尿系感染、感染性腹泻（模型 3），结果仍表明 hs-CRP 升高，即 hs-CRP>1.18mg/L 即显著增加出院时神经功能缺损[Q3=2.86(1.56-5.22)，P<0.01; Q4=2.99(1.63-5.50)，P<0.01]、短期预后不良[Q3=2.14(1.25-3.66)，P<0.01; Q4=2.80 (1.62-4.83)，P<0.01]、长期预后不良风险[Q3=3.17(1.67-6.01)，P<0.01; Q4=3.61(1.90-6.86)，P<0.01]（表 2）。并且我们进一步删除肺部感染、泌尿系感染及感染性腹泻人群（N=592 例），上述结果再次得到验证，hs-CRP>1.18mg/L 可使出院时神经功能缺损及短期预后不良、长期预后不良发生风险升高 2.08-3.84 倍（P<0.01），且 hs-CRP 越高发生风险越高（表 4）。

2.3 随机血糖与出院时神经功能缺损（NIHSS 评分>4）、短期预后不良（出院时 mRS 2-5）、长期预后不良（90 天 mRS 2-5）相关性分析

在模型 1 中，与随机血糖≤4.70mmol/L 相比，仅随机血糖>7.01mmol/L 与短期预后不良[OR 2.24(95%CI 1.38-3.36)，P<0.01、长期预后不良[OR 2.19(95%CI 1.25-3.85)，P<0.01]发生风险升高相关，而与出院时神经功能缺损无关（P=0.09）。4.70mmol/L<随机血糖≤7.01mmol/L 则与患者神经功能缺损、长短期预后均无关。在模型 2 中，则发现随机血糖>7.01mmol/L 与出院时神经功能缺损[OR 1.95(95%CI 1.01-3.75)，P=0.04]、短期预后不良[OR 2.15(95%CI 1.17-3.95)，P=0.01]、长期预后不良[OR 2.74(95%CI 1.38-5.44)，P<0.01]发生风险升高均相关，而且 5.56mmol/L<随机血糖≤7.01mmol/L 可使长期预后不良发生风险升高 1.95 倍[OR 1.95(95%CI 1.08-3.53)，P=0.03]。进一步校正肺部感染、泌尿系感染及感染性腹泻后，随机血糖>7.01mmol/L 仅与短期预后不良[OR 2.05(95%CI 1.11-3.82)，P=0.02]、长期预后不良[OR 2.62(95%CI 1.31-5.24)，P<0.01]发生风险升高相关，而与出院时神经功能缺损[OR 1.84(95%CI 0.95-

3.57)，P=0.07]无关，5.56mmol/L <随机血糖≤7.01mmol/L 只与长期预后不良独立相关 [OR 1.94(95%CI 1.07-3.53)，P=0.03]（表 3）。同样，在除去肺部感染、泌尿系感染及感染性腹泻人群的敏感性分析中，随机血糖>7.01mmol/L 与短期预后不良显著相关，发生风险升高 2.10 倍（P=0.02），且随机血糖>5.56mmol/L 即增加长期预后不良发生风险 [Q3=1.96(1.04-3.67)，P=0.04; Q4=2.86(1.38-5.91)，P<0.01]（表 4）。

3 讨论

我们研究发现（1）hs-CRP>1.18mg/L 患者出院时神经功能缺损、短期及长期预后不良风险更高，且不受其他因素影响；同时，随着 hs-CRP 升高，风险越高。（2）仅随机血糖>7.01mmol/L 与缺血性卒中短期、长期预后不良独立相关，而在未校正/除去感染并发症时，其与出院时神经功能缺损相关，但进一步校正/去除感染并发症后，则无关。

众所周知，慢性炎症在动脉粥样硬化的病理生理学中起着重要作用。在老年人，或吸烟、存在动脉粥样硬化病变、心理应激、糖尿病和肥胖等人群中，CRP 水平一定程度升高，表明高 CRP 水平与动脉粥样硬化斑块形成和急性血栓事件的发生有关 [15]，且 hs-CRP 水平升高已被证实是小动脉闭塞患者预后不良的独立预测因素，然而，这种相关性仅存在于<75 岁患者 [16]。这些均表明 CRP 参与了动脉粥样硬化的发生和发展 [15]，其可导致炎症相关的内皮功能障碍和血小板活化 [17]。很多研究均表明 hs-CRP 与缺血性卒中不良预后及死亡相关 [18,19]。发病 24 小时内 C 反应蛋白升高与缺血性卒中不良预后相关 [11,20]，一项纳入 352 例接受静脉溶栓治疗的老年急性缺血性卒中患者（中位年龄 72 岁），发现排除感染患者后，CRP 水平是长、短期不良预后及在院死亡率的独立危险因素 [21]。且不同病因亚型患者血清 CRP 水平存在差异，不论在急性期（发病 10 天内）还是 3 个月随访时，CRP 水平与缺血性卒中及大动脉粥样硬化性病因间均具有相关性 [11]。同时，急性期 CRP 水平是缺血性卒中 1 年死亡的独立预测因子 [19]，然而这些结果多以中老年人群为主要研究对象，缺乏青年人群证据。一项纳入了 198 例 15-49 岁（平均年龄 47.8 岁）缺血性卒中研究，通过随访 12 年发现，CRP 与近期及远期死亡率均相关[Naess2013]，但缺乏神经功能缺损但未致死等结局相关性分析，考虑到青年卒中患者致残对生存质量、社会家庭负担的影响，我们研究通过对 630 例青年卒中患者（年龄中位数 37 岁）更详细地探讨 hs-CRP 水平与神经功能缺损、出院时及 90 天不良预后的关系，表明 hs-CRP 升高可使神经功能缺损、短期及长期预后不良风险显著升高 2.0-3.6 倍，并进一步排除合并感染患者，同样得到了一致的结果。这些结果提示青年卒中患者，CRP 升高不仅增加死亡风险，同时严重影响神经功能恢复，早期识别高危人群，提高临床关注及疾病预判准确度，强化炎症反应相关治疗，以期改善青年卒中患者临床结局。

血糖应激性升高是继发于神经激素紊乱和在卒中等危重疾病期间发生的炎症的相对短暂的血糖升高 [22]。先前的研究表明，急性应激性高血糖预示着缺血性卒中院内死亡和功能恢复不良的风险增加，一项关于缺血性卒中和应激性血糖升高的 meta 分析提示非糖尿病患者的应激性血糖升高使缺血性卒中死亡的风险显著升高 [23]，且增加轻型卒中或 TIA 患者（中位数年龄 62.2 岁）再发卒中风险 [24]。且一项来自中国 168,381 例缺血性卒中人群（年龄 66.2 ± 10.7）研究，提示应激性高血糖可作为糖尿病患者急性缺血性卒中预后的辅助指标，合并糖尿病的缺血性卒中患者的血糖升高与院内死亡的高风险相关 [25]。但也有研究表明应激性血糖升高与缺血性卒中预后无关，一项前瞻性研究共纳入 790 例急性缺血性卒中患者（年龄 79.4±6.8 岁）未发现血糖应激性升高与急性缺血性卒中结局间的关系 [26]。同样，这些研究主要以 65 岁以上人群为对象，对于青年卒中患者随机血糖升高与卒中长短期不良预后、神经功能缺损的关系尚不明确。我们研究则证实了到院随机血糖升高的青年卒中患者的短期、长期预后不良风险升高，而与出院时是否存在神经功能缺损无明显相关。

因此，对于青年卒中患者，尽管患者无感染证据，但存在 hs-CRP 升高(>1.18mg/L)、随机血糖升高(>7.01mmol/L)等，均提示患者出院时及 90 天预后不良的风险升高，且 hs-CRP 升高亦是出院时仍存在神经功能缺损独立危险因素。临床医师对于卒中后应激性炎症反应应给予更多关注，以遏制患者出现不良结局的风险。

本研究仍存在一定局限性。首先，本研究纳入人群男性占比达 84.1%，偏高，这主要由于女性患者病因为免疫相关疾病比例更高，这些患者多在当地医院已明确病因并予相应治疗，至我院就诊比例下降，或已转至风湿免疫科就诊等，因而女性患者比例相对较低。其次，我们患者 90 天 mRS 评分 0-1 分比例约为 77.7%，其他青年卒中相关研究 [27,28]mRS 评分 0-1 分比例分别为 55%、68%，而入院 NIHSS 评分 3 分、5 分，我们入院 NIHSS 评分为 3 分这可能与我们纳入青年卒中患者较轻及诊疗水平相对良好有关。

4 结论

超敏 C 反应蛋白>1.18mg/L 是青年卒中患者长、短期预后不良及出院时神经功能缺损的独立危险因素。随机血糖>5.56mmol/L 与长期预后不良独立相关，随机血糖>7.01mmol/L 与短期预后不良独立相关，而与出院时神经功能缺损无关。

5 作者贡献

赵性泉主要完成项目管理、监督及审查工作；贾娇坤完成提出概念、形式分析和原稿写作；刘艳芳完成调查开展和数据管理；郭加欢完成调查开展和形式分析。

6 利益冲突情况

无

7 参考文献

1. Ekker M, Boot E, Singhal A, et al. Epidemiology, aetiology, and management of ischaemic stroke in young adults. *The Lancet Neurology* 2018; **17**(9): 790-801.
2. Maaijwee N, Rutten-Jacobs L, Schaapsmeerders P, et al. Ischaemic stroke in young adults: risk factors and long-term consequences. *Nature reviews Neurology* 2014; **10**(6): 315-25.
3. Ekker MS, Verhoeven JI, Vaartjes I, et al. Stroke incidence in young adults according to age, subtype, sex, and time trends. *Neurology* 2019; **92**(21): e2444-e54.
4. Vangen-Lonne AM, Wilsgaard T, Johnsen SH, ,et al. Time trends in incidence and case fatality of ischemic stroke: the tromso study 1977-2010. *Stroke* 2015; **46**(5): 1173-9.
5. Putaala J, Curtze S, Hiltunen S, et al. Causes of death and predictors of 5-year mortality in young adults after first-ever ischemic stroke: the Helsinki Young Stroke Registry. *Stroke* 2009; **40**(8): 2698-703.
6. Jacob MA, Ekker MS, Allach Y, et al. Global Differences in Risk Factors, Etiology, and Outcome of Ischemic Stroke in Young Adults-A Worldwide Meta-analysis: The GOAL Initiative. *Neurology* 2022; **98**(6): e573-e88.
7. Rost NS, Wolf PA, Kase CS, et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham study. *Stroke* 2001; **32**(11): 2575-9.
8. Bassuk SS, Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: clinical importance. *Curr Probl Cardiol* 2004; **29**(8): 439-93.
9. Kuo HK, Yen CJ, Chang CH, et al. Relation of C-reactive protein to stroke, cognitive disorders, and depression in the general population: systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2005; **4**(6): 371-80.
10. Di Napoli M, Papa F, Bocola V. Prognostic influence of increased C-reactive protein and fibrinogen levels in ischemic stroke. *Stroke* 2001; **32**(1): 133-8.
11. Ladenvall C, Jood K, Blomstrand C, et al. Serum C-reactive protein concentration and genotype in relation to ischemic stroke subtype. *Stroke* 2006; **37**(8): 2018-23.
12. Merlino G, Smeralda C, Gigli G, et al. Stress hyperglycemia is predictive of worse outcome in patients with acute ischemic stroke undergoing intravenous thrombolysis. *Journal of thrombosis and thrombolysis* 2021; **51**(3): 789-97.
13. Yuan C, Chen S, Ruan Y, et al. The Stress Hyperglycemia Ratio is Associated with Hemorrhagic Transformation in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Clinical interventions in aging* 2021; **16**: 431-42.
14. Zhu B, Pan Y, Jing J, et al. Stress Hyperglycemia and Outcome of Non-diabetic Patients After Acute Ischemic Stroke. *Frontiers in neurology* 2019; **10**: 1003.
15. Di Napoli M, Schwaninger M, Cappelli R, et al. Evaluation of C-reactive protein measurement for assessing the risk and prognosis in ischemic stroke: a statement for health care professionals from the CRP Pooling Project members. *Stroke* 2005; **36**(6): 1316-29.
16. Qiu R, Gao Y, Hou D, et al. Association between hs-CRP Levels and the Outcomes of Patients with Small-Artery Occlusion. *Frontiers in aging neuroscience* 2016; **8**: 191.
17. Shantikumar S, Grant PJ, Catto AJ, et al. Elevated C-reactive protein and long-term mortality after ischaemic stroke: relationship with markers of endothelial cell and platelet activation. *Stroke* 2009; **40**(3): 977-9.
18. Muir KW, Weir CJ, Alwan W, et al. C-reactive protein and outcome after ischemic stroke. *Stroke* 1999; **30**(5): 981-5.
19. Idicula TT, Brogger J, Naess H, et al. Admission C - reactive protein after acute ischemic stroke is associated with stroke severity and mortality: The 'Bergen stroke study'. *Bmc Neurology* 2009; **9**.
20. Winbeck K, Poppert H, Etgen T, et al. Prognostic relevance of early serial C-reactive protein measurements after first ischemic stroke. *Stroke* 2002; **33**(10): 2459-64.
21. Wnuk M, Derbisz J, Drabik L, et al. C-Reactive Protein and White Blood Cell Count in Non-Infective Acute Ischemic Stroke Patients Treated with Intravenous Thrombolysis. *Journal of clinical medicine* 2021; **10**(8).
22. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. *Lancet* 2009; **373**(9677): 1798-807.

23. Capes S, Hunt D, Malmberg K, et al. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001; **32**(10): 2426-32.
24. Pan Y, Cai X, Jing J, et al. Stress Hyperglycemia and Prognosis of Minor Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack: The CHANCE Study (Clopidogrel in High-Risk Patients With Acute Nondisabling Cerebrovascular Events). *Stroke* 2017; **48**(11): 3006-11.
25. Mi D, Li Z, Gu H, et al. Stress hyperglycemia is associated with in-hospital mortality in patients with diabetes and acute ischemic stroke. *CNS neuroscience & therapeutics* 2022; **28**(3): 372-81.
26. Tziomalos K, Dimitriou P, Bouziana S, et al. Stress hyperglycemia and acute ischemic stroke in-hospital outcome. *Metabolism: clinical and experimental* 2017; **67**: 99-105.
27. Putaala J, Strbian D, Mustanoja S, et al. Functional outcome in young adult ischemic stroke: impact of lipoproteins. *Acta neurologica Scandinavica* 2013; **127**(1): 61-9.
28. Nedeltchev K, der Maur T, Georgiadis D, et al. Ischaemic stroke in young adults: predictors of outcome and recurrence. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2005; **76**(2): 191-5.

表 1 以 hs-CRP 四分位数分组的基线信息表 Table 1 Baseline characteristics.

	总人群(N=630)	超敏 C 反应蛋白四分位分组				P
		Q1(N=160) ≤0.49mg/L	Q2(N=156) 0.50-1.18mg/L	Q3 (N=157) 1.19-3.68mg/L	Q4(N=157) >3.68mg/L	
年龄(岁)	37(33-42)	37(33-41)	37(33-40)	38(33-42)	38(34-42)	0.15
性别（男 n%）	530(84.1)	127(79.4)	136(87.2)	134(85.4)	133(84.7)	0.26
BMI	16.28 (24.09-29.33)	24.76(22.72-26.79)	26.78(24.70-29.37)	27.47(25.07-30.42)	27.34(24.19-29.94)	0.47
高血压(n%)	379(60.2)	70(43.8)	98(62.8)	97(61.8)	114(72.6)	<0.01
糖尿病(n%)	154(24.4)	27(16.9)	33(21.2)	46(29.3)	48(30.6)	<0.01
冠心病(n%)	18(2.9)	3(1.9)	6(3.8)	4(2.5)	5(3.2)	0.75
心房颤动(n%)	8(1.3)	2(1.3)	2(1.3)	1(0.6)	3(1.9)	0.74
目前仍吸烟(n%)	332(52.7)	70(43.8)	90(57.7)	78(49.7)	94(59.9)	0.01
中重度饮酒(n%)	189(30)	41(25.6)	54(34.6)	42(26.8)	52(33.1)	0.21
TOAST 分型						0.02
大动脉粥样硬化性	293(46.5)	63(39.4)	69(44.2)	74(47.1)	87(55.4)	
心源性栓塞	44(7.0)	13(8.1)	8(5.1)	8(5.1)_	15(9.6)	
小动脉闭塞型	74(11.7)	17(10.6)	24(15.4)	19(12.1)	14(8.9)	
其他明确病因	132(21.0)	38(23.8)	35(22.4)	35(22.3)	24(15.3)	
不明原因	87(13.8)	29(18.1)	20(12.8)	21(13.4)	17(10.8)	
甘油三酯（mmol/L）	1.42(1.02-2.05)	1.16(0.80-1.74)	1.48(1.13-2.13)	1.58(1.13-2.31)	1.44(1.10-1.89)	0.20
总胆固醇（mmol/L）	3.72(3.02-4.50)	3.35(2.76-4.16)	3.07(3.83-4.72)	3.78(3.06-4.54)	3.91(3.25-4.67)	0.59
高密度脂蛋白胆固醇（mmol/L）	1.00(0.85-1.17)	1.05(0.89-1.23)	1.01(0.86-1.14)	0.95(0.82-1.12)	0.97(0.83-1.15)	0.50

低密度脂蛋白胆固醇（mmol/L）	2.16(1.61-2.87)	1.84(1.37-2.45)	2.38(1.57-3.10)	2.14(1.66-2.86)	2.33(1.80-3.09)	0.22
肾小球滤过率(ml/min)	128.91(121.35-137.44)	129.32(123.03-137.16)	128.92(121.41-137.98)	129.23(119.87-137.59)	127.98(121.21-137.71)	0.42
糖化血红蛋白(%)	5.70(5.40-6.40)	5.60(5.30-5.90)	5.60(5.40-6.20)	5.70(5.40-6.70)	5.8(5.5-7.2)	0.11
肺部感染(n%)	31(4.9)	4(2.5)	5(3.2)	3(1.9)	19(12.1)	<0.01
泌尿系感染(n%)	5(0.8)	0(0)	0(0)	1(0.6)	4(2.5)	0.03
感染性腹泻(n%)	5(0.8)	2(1.3)	1(0.6)	0(0)	2(1.3)	0.54
出院时 NIHSS>4 分(n%)	154(24.4)	23(14.4)	30(19.2)	46(29.3)	55(35.0)	<0.01
出院时 mRS 2-5 分(n%)	217(34.4)	36(22.5)	40(25.6)	61(38.9)	80(51.0)	<0.01
90 天 mRS 2-5 分(n%)	144(22.9)	19(11.9)	28(17.9)	42(26.8)	55(35.0)	<0.01

表 2 超敏 C 反应蛋白与出院时神经功能缺损（NIHSS 评分>4）、出院时预后不良（mRS 2-5）、90 天预后不良（mRS 2-5）多因素分析表

Table 2 Multivariate analysis of hs-CRP and neurological impairment at discharge (NIHSS score > 4), poor prognosis(mRS 2-5) at discharge and 90 days.

	出院时 NIHSS>4 分	P	出院时 mRS 2-5 分	P	90 天 mRS 2-5 分	P
模型 1						
超敏 C 反应蛋白						
Q1	1.0		1.0		1.0	
Q2	1.42(0.78-2.59)	0.25	1.19(0.71-2.01)	0.51	1.63(0.87-3.08)	0.13
Q3	2.41(1.37-4.22)	<0.01	2.12(1.29-3.49)	<0.01	2.65(1.46-4.81)	<0.01
Q4	3.07(1.76-5.34)	<0.01	3.41(2.09-5.57)	<0.01	3.84(2.14-6.88)	<0.01
模型 2						
超敏 C 反应蛋白						
Q1	1.0		1.0		1.0	
Q2	1.54(0.83-2.87)	0.17	1.18(0.68-2.04)	0.56	1.73(0.89-3.33)	0.11
Q3	2.88(1.58-5.25)	<0.01	2.14(1.26-3.64)	<0.01	3.07(1.63-5.79)	<0.01
Q4	3.32(1.83-6.05)	<0.01	3.13(1.83-5.34)	<0.01	4.01(2.14-7.52)	<0.01
模型 3						
超敏 C 反应蛋白						
Q1	1.0		1.0		1.0	
Q2	1.49(0.80-2.79)	0.21	1.13(0.65-1.97)	0.67	1.70(0.87-3.30)	0.12
Q3	2.86(1.56-5.22)	<0.01	2.14(1.25-3.66)	<0.01	3.17(1.67-6.01)	<0.01
Q4	2.99(1.63-5.50)	<0.01	2.80 (1.62-4.83)	<0.01	3.61(1.90-6.86)	<0.01

模型 1：校正年龄、性别

模型 2：校正年龄、性别、BMI、吸烟、饮酒、高血压、糖尿病、冠心病、房颤、TOAST、甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、肾小球滤过率、糖化血红蛋白、随机血糖

模型 3：校正年龄、性别、BMI、吸烟、饮酒、高血压、糖尿病、冠心病、房颤、TOAST、甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、肾小球滤过率、糖化血红蛋白、随机血糖、肺部感染、泌尿系感染、感染性腹泻

表 3 随机血糖与出院时神经功能缺损（NIHSS 评分>4）、出院时预后不良（mRS 2-5）、90 天预后不良（mRS 2-5）多因素分析表

Table 3 Multivariate analysis of random glucose and neurological impairment at discharge (NIHSS score > 4), poor prognosis(mRS 2-5) at discharge and 90 days.

	出院时 NIHSS>4 分	P	出院时 mRS 2-5 分	P	90 天 mRS 2-5 分	P
模型 1						
随机血糖						
Q1	1.0		1.0		1.0	
Q2	1.16(0.67-2.00)	0.60	1.20(0.73-1.99)	0.47	1.47(0.82-2.62)	0.20
Q3	1.31(0.76-2.24)	0.33	1.55(0.95-2.53)	0.08	1.74(0.98-3.07)	0.06
Q4	1.58(0.93-2.69)	0.09	2.24(1.38-3.66)	<0.01	2.19(1.25-3.85)	<0.01
模型 2						
随机血糖						
Q1	1.0		1.0		1.0	
Q2	1.12(0.64-1.97)	0.69	1.16(0.69-1.96)	0.57	1.52(0.83-2.78)	0.19
Q3	1.44(0.82-2.51)	0.20	1.63(0.97-2.72)	0.06	1.95(1.08-3.53)	0.03
Q4	1.95(1.01-3.75)	0.04	2.15(1.17-3.95)	0.01	2.74(1.38-5.44)	<0.01
模型 3						
随机血糖						
Q1	1.0		1.0		1.0	
Q2	1.12(0.63-1.97)	0.71	1.14(0.67-1.93)	0.64	1.49(0.81-2.74)	0.20
Q3	1.44(0.82-2.52)	0.20	1.62(0.96-2.73)	0.07	1.94(1.07-3.53)	0.03
Q4	1.84(0.95-3.57)	0.07	2.05(1.11-3.82)	0.02	2.62(1.31-5.24)	<0.01

模型 1：校正年龄、性别

模型 2：校正年龄、性别、BMI、吸烟、饮酒、高血压、糖尿病、冠心病、房颤、TOAST、甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、肾小球滤过率、糖化血红蛋白、超敏 C 反应蛋白

模型 3：校正年龄、性别、BMI、吸烟、饮酒、高血压、糖尿病、冠心病、房颤、TOAST、甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、肾小球滤过率、糖化血红蛋白、超敏 C 反应蛋白、肺部感染、泌尿系感染、感染性腹泻

表 4 超敏 C 反应蛋白、随机血糖与出院时神经功能缺损（NIHSS 评分>4）、出院时预后不良（mRS 2-5）、90 天预后不良（mRS 2-5）敏感性分析

Table 4 Sensitivity analysis of hs-CRP, random glucose and neurological impairment at discharge (NIHSS score > 4), poor prognosis(mRS 2-5) at discharge and 90 days.

	出院时 NIHSS>4 分	P	出院时 mRS 2-5 分	P	90 天 mRS 2-5 分	P
超敏 C 反应蛋白						
Q1	1.0		1.0		1.0	
Q2	1.48(0.77-2.85)	0.24	1.10(0.62-1.95)	0.75	1.54(0.76-3.12)	0.22
Q3	2.91(1.56-5.44)	<0.01	2.08(1.20-3.61)	<0.01	3.08(1.58-5.98)	<0.01
Q4	3.38(1.78-6.44)	<0.01	2.98(1.69-5.27)	<0.01	3.84(1.95-7.58)	<0.01
随机血糖						
Q1	1.0		1.0		1.0	
Q2	1.15(0.64-2.07)	0.64	1.24(0.72-2.12)	0.44	1.60(0.86-3.07)	0.13
Q3	1.44(0.81-2.58)	0.22	1.65(0.96-2.81)	0.07	1.96(1.04-3.67)	0.04
Q4	1.96(0.99-3.90)	0.06	2.10(1.11-3.97)	0.02	2.86(1.38-5.91)	<0.01

校正：年龄、性别、BMI、吸烟、饮酒、高血压、糖尿病、冠心病、房颤、甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、肾小球滤过率、糖化血红蛋白、TOAST、随机血糖/超敏 C 反应蛋白